

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
10 juillet 2003 (10.07.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 03/055464 A1**

- (51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> : A61K 9/00, 47/10, 47/26
- (21) Numéro de la demande internationale : PCT/FR02/04575
- (22) Date de dépôt international : 27 décembre 2002 (27.12.2002)
- (81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

- (25) Langue de dépôt : français
- (26) Langue de publication : français
- (30) Données relatives à la priorité : 01/16934 27 décembre 2001 (27.12.2001) FR

- (84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

- (71) Déposants (pour tous les États désignés sauf US) : BESINS INTERNATIONAL BELGIQUE [BE/BE]; Groot Bijaardenstraat 128, B-1620 Drogenbos (BE). GALENIX INNOVATIONS [FR/FR]; Allée des Palanques, F-33127 Saint-Jean d'Illac (FR).
- (72) Inventeurs; et
- (75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : BESSE, Jérôme [FR/FR]; Chemin des Vins, Barbat, F-33480 Listrac Medoc (FR). BESSE, Laurence [FR/FR]; Chemin des Vins, Barbat, F-33480 Listrac Medoc (FR).
- (74) Mandataires : CATHERINE, Alain etc.; Cabinet Harle et Phelip, 7, rue de Madrid, F-75008 Paris (FR).

Déclaration en vertu de la règle 4.17 :

- relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv)) pour US seulement

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale  
— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

**WO 03/055464 A1**

(54) Title: MICRONIZED PHARMACEUTICAL OR NUTRACEUTICAL POWDER WITH IMMEDIATE RELEASE

(54) Titre : POUDRE MICRONISEE PHARMACEUTIQUE OU NUTRACEUTIQUE A LIBERATION IMMEDIATE.

(57) Abstract: The invention concerns a micronized pharmaceutical or nutraceutical powder with immediate release having a grain size distribution of not more than 100 µm, and comprising the combination of at least an active substance, at least a wetting agent and at least a diluent.

(57) Abrégé : La présente invention concerne une poudre micronisée pharmaceutique ou nutraceutique à libération immédiate ayant une granulométrie d'au plus 100 µm, et comprenant la combinaison d'au moins une substance active, au moins un agent mouillant et au moins un agent diluant.

## POUDRE MICRONISEE PHARMACEUTIQUE OU NUTRACEUTIQUE A LIBERATION IMMEDIATE

La présente invention concerne une poudre micronisée pharmaceutique ou nutraceutique à libération immédiate, pour application mucosale, en particulier buccale.

L'utilisation d'une poudre micronisée selon l'invention, pour préparer une composition pharmaceutique ou nutraceutique, permet une libération rapide (ou « flash ») de la substance active lorsque la composition la comprenant est administrée par voie mucosale, en particulier buccale.

Des formes galéniques permettant une libération rapide d'une substance active sont déjà connues.. Il s'agit de comprimés de type « lyoc » ou à délitement rapide dans la bouche comme par exemple la technologie Zydis® (Scherer)®, ou encore des systèmes de type films présentés sous forme de « wafer », c'est-à-dire des films pour application buccale permettant une dissolution plus ou moins rapide des substances actives.

Cependant, ces deux formes galéniques présentent plusieurs inconvénients. Les comprimés souffrent d'une friabilité importante, ce qui rend délicate leur manipulation et par ailleurs leur temps de délitement est très souvent supérieur à 10 secondes. Les films sont difficiles à appliquer du fait de leur très faible épaisseur. En outre, les deux formes galéniques souffrent d'un inconvénient majeur en ce qu'elles ne permettent qu'une charge relativement faible en substance active, des excipients divers et variés étant nécessaires à leur intégrité structurelle:

Les Sociétés Demanderesses ont donc cherché à développer une forme galénique pouvant pallier aux inconvénients rencontrés par les formulations antérieures.

Elles ont ainsi réussi à mettre au point une poudre dont l'utilisation dans une composition pharmaceutique ou nutraceutique permet une libération rapide et immédiate de la substance active seule ou en association, lorsque ladite composition est administrée par voie buccale.

Au sens de la présente invention, on entend par « libération rapide et immédiate » une libération de la totalité de la ou les substances actives en moins de 30 secondes, de préférence moins de 15, et plus préférentiellement encore en moins de 10 secondes.

La poudre selon l'invention, contrairement aux comprimés et films de l'art antérieur, n'est délicate ni dans sa manipulation ni dans son application. Elle permet en outre une charge importante en substance active. En effet la charge en substances actives par unité de prises peut être largement supérieure aux 5 20 mg imposés notamment par la technologie des films de type « WAFER » ou équivalent.

La poudre selon la présente invention présente donc de nombreux avantages par rapport aux formes galéniques connues dans l'art antérieur.

Ainsi, la présente invention concerne une poudre micronisée 10 pharmaceutique ou nutraceutique à libération immédiate ayant une granulométrie d'au plus 100 µm, et comprenant la combinaison d'au moins une substance active, au moins un agent mouillant et au moins un agent diluant.

De préférence, la poudre micronisée à libération immédiate de l'invention comprend, par rapport au poids total de la composition, de 0,001% à 99% en 15 poids de substance(s) active(s), de 1% à 60% en poids d'agent(s) mouillant(s) et de 0,1% à 99% d'agent(s) diluant(s). L'homme du métier adapte les proportions des différents constituants de la poudre micronisée à libération immédiate, selon des techniques conventionnelles de préparation de formulations galéniques comme par exemple celles décrites dans (i) J. Control 20 Release, 1999, Vol. 61 : 175-183, (ii) J. Pharm., 2000, 171-277, (iii) J. Control Release, 2001, Vol. 77 : 1-6 ou encore (iv) J. Pharm. Pharmacol., 1996, Vol. 48 : 255, afin que la poudre possède les caractéristiques physiques, mécaniques et chimiques définies dans la présente description, notamment les caractéristiques de granulométrie, de cinétique de libération de la ou des 25 substances actives ou encore d'humidité résiduelle.

Par substance active, on entend selon l'invention toute substance ayant une activité mesurable de nature thérapeutique ou nutraceutique envers l'organisme, homme ou animal, sur lequel cette substance active est appliquée ou administrée.

30 Par agent mouillant, on entend selon l'invention un agent accélérant la solubilisation et/ou la dissolution de la ou des substances actives et des autres excipients contenus dans la poudre micronisée. En particulier, un agent mouillant selon l'invention se caractérise en ce qu'il permet un haut indice de mouillabilité de ladite poudre micronisée, comme cela peut être visualisé par 35 mesure de l'angle de contact ( $\alpha$ ) à l'aide d'un goniomètre, qui est faible et de

préférence compris entre 0 et 90°, préférentiellement entre 0 et 60° et plus préférentiellement entre 0 et 45°

Par agent diluant, on entend selon l'invention un agent utilisé pour compléter la composition de la poudre micronisée contenant la ou les substances actives, jusqu'à obtention d'un volume total prédéterminé contenant une quantité choisie de la ou des substance(s) active(s), le volume de la ou des substances actives elles-mêmes, selon la nature de ces substances actives, étant en général insuffisant pour la réalisation d'une poudre micronisée finale dont le volume désiré comprend la quantité adaptée de ladite ou desdites substances actives.

Selon l'invention, on a montré qu'une poudre micronisée ayant la combinaison des caractéristiques ci-dessus et possédant une granulométrie d'au plus 100 µm, du fait d'une grande surface active, permettait une excellente biodisponibilité de la ou des substances actives qu'elle contient, pour les sites ou récepteurs cellulaires cibles visés sur la muqueuse.

Par « granulométrie » d'une poudre micronisée à libération immédiate selon l'invention, on entend la taille moyenne des grains qui la constituent. La taille moyenne des grains peut être mesurée par toute technique conventionnelle connue en soi. Notamment, l'homme du métier peut avoir recours à une mesure de la granulométrie à laser du type Beckman Coulter® ou Malvern®, comme cela est décrit dans les exemples.

Le demandeur a observé que la distribution de taille des grains de la poudre micronisée à libération immédiate de l'invention suit une courbe de Gauss étroite, la valeur de granulométrie correspondant en conséquence à la taille réelle de la majorité des grains contenue dans ladite poudre.

La poudre micronisée à libération immédiate selon l'invention possède avantageusement une humidité résiduelle comprise entre 0,01% et 15%, et de préférence entre 0,1% et 5%, comme mesuré avec un analyseur d'humidité de type Sartorius® MA 30 commercialisé par la société Sartorius et utilisé selon les recommandations du fabricant, comme cela est illustré dans les exemples. La faible humidité résiduelle de la poudre micronisée à libération immédiate selon l'invention permet d'éviter, ou à tout le moins de réduire fortement, la formation d'agrégats entre les grains contenus dans ladite poudre. En effet, la formation d'agrégats est de nature à affecter la valeur de surface active de la poudre en contact avec les muqueuses, lors de son application, et en

conséquence la valeur de biodisponibilité de la ou des substances actives pour les sites ou récepteurs cibles dans les muqueuses.

On a aussi montré selon l'invention que, dans certaines limites, plus la granulométrie de la poudre micronisée est petite, plus on accroît la biodisponibilité de la ou des substances actives vis-à-vis des sites cibles visés et plus on réduit la durée nécessaire à la libération totale de la ou des substances actives vers les sites ou récepteurs cibles sur la muqueuse.

Ainsi, préférentiellement, la poudre micronisée selon l'invention possède une granulométrie d'au plus 50 µm, et de manière tout à fait préférée d'au plus 10 µm.

A l'exemple 1, on illustre une poudre micronisée à libération immédiate selon l'invention possédant une granulométrie de moins de 3 µm.

On a aussi montré selon l'invention qu'avec une poudre micronisée ayant une granulométrie inférieure à 0,01 µm, la capacité de libération immédiate de la ou des substances active était altérée, notamment du fait d'une agglomération en amas des grains de la poudre, entre eux. Ainsi, avec une poudre micronisée de granulométrie trop fine, on réduit la biodisponibilité de la ou des substances actives pour les sites cibles sur les muqueuses, du fait de la rétention de la ou des substances actives au sein de la poudre, au cœur des agglomérats de grains qui se forment. En d'autres termes, contrairement à ce qui pouvait être attendu, une réduction trop grande de la granulométrie de la poudre micronisée, en deçà de 0,01 µm, a pour effet de réduire la surface active de ladite poudre en contact avec les muqueuses, par rapport à une poudre micronisée de granulométrie plus grande, par exemple de 1 µm ou 5 µm.

Selon un mode préférentiel de réalisation de la poudre micronisée à libération immédiate selon l'invention, ladite poudre présente une granulométrie comprise entre 0,01 µm et 100 µm, avantageusement entre 0,1 µm et 100 µm, préférentiellement encore entre 1 µm et 50 µm et de manière tout à fait préférée entre 1 µm et 20 µm.

La poudre micronisée à libération immédiate de l'invention possède une cinétique de dissolution dans un milieu aqueux de moins de trente secondes, et le plus souvent de moins de dix secondes, que ce soit dans des tampons ayant un pH allant de 5 à 9, ou que ce soit dans une solution aqueuse de salive artificielle.

Ainsi, selon une caractéristique avantageuse de la poudre micronisée à libération immédiate de l'invention, ladite poudre permet la libération de la totalité de la ou des substances actives en moins de 30 secondes, avantageusement en moins de 15 secondes, et de manière tout à fait préférée en moins de 10 secondes.

La poudre micronisée à libération immédiate de l'invention est spécifiquement adaptée à la libération rapide d'une substance active, ou d'une combinaison de substances actives, *in situ*, au niveau des muqueuses, en particulier des muqueuses buccales.

10 Selon un mode de réalisation préféré de la poudre micronisée à libération immédiate, la ou les substance(s) active(s) elle(s)-même(s) est (sont) sous forme micronisée.

15 Ainsi, selon un mode préférentiel de réalisation de la poudre micronisée selon l'invention, les substances actives sont micronisées avec les autres ingrédients. Ceci accroît encore la capacité de la poudre à libérer rapidement, et de manière homogène, la ou les substances actives, du fait d'une augmentation de la surface de contact de celles-ci avec la muqueuse. Par ailleurs, plusieurs systèmes de conditionnement de la poudre sont particulièrement bien adaptés tel que la pulvérisation de produits micronisés ou 20 l'utilisation de sachets-doses ou capsules thermoformées muni d'un opercule pelable.

25 Les substances actives de la poudre utilisée selon l'invention peuvent être sélectionnées parmi celles classiquement utilisées dans les familles pharmaco-thérapeutiques suivantes : allergologie, anesthésie/réanimation, cancérologie et hématologie, cardiologie et angiologie, contraception et interruption de grossesse, dermatologie, endocrinologie, gastro-30 entérohépatologie, gynécologie et obstétrique, immunologie et médicament de transplantation, infectiologie et parasitologie, métabolisme diabète et nutrition, neurologie/psychiatrie, ophtalmologie, oto-rhino-laryngologie, pneumologie, rhumatologie, stomatologie, toxicologie, urologie/néphrologie, ainsi que parmi les antalgiques / antipyrrétique et antispasmodiques, anti-inflammatoires, les produits de contraste utilisés en radiologie, les hémostatiques, et les produits de traitement du sang et dérivés.

35 Avantageusement, les substances actives peuvent être sélectionnées dans le groupe constitué par les substances actives passant la barrière mucosale et atteignant la circulation systémique, telles que les exemples non

limitatifs cités ci-après : l'acétate de cyprotérone, l'acétate de norethistérone, la progestérone, le 3-kéto-désogestrel, le norgestimate, le lévonorgestrel, le désogestrel, le gestodène, les estrogènes naturels tels que l'estradiol ou ses dérivés, les estrogènes synthétiques tels que l'éthinylestradiol, la  $\Delta$ -4-androstènedione, la testostérone, la dihydrotestostérone ou androstanolone, la DHEA, la trinitrine, le fentanyl, la nitroglycérine, la nicotine (nicotine S(-)), la scopolamine, la clonidine, l'isosorbide dinitrate, l'alclométasone dipropionate, le phloroglucinol, la molsidomine, ainsi que leurs associations.

Elles peuvent également être sélectionnées parmi les substances actives passant la barrière mucosale et ayant une action localisée telles que : l'acétazolamide, l'acyclovir, l'adapalène, l'alclométhasone dipropionate, l'amcinonide, l'améleine, le bamethan sulfate + escine, la bétaméthasone valérate, la bétaméthasone dipropionate, le bufexamac, la caféine, le calcipotriol monohydrate, le cетrimonium bromure, le clobétasol propionate, le crilanomère, la désonide, le dexaméthasone, le diclofénac, le diflucortolone, la valérate, le difluprednate, la diphenhydramine chlorhydrate, l'econazole nitrate, l'erythromicine, le flumétasone pivalate, le fluocinolone acétonide, la fluocinodine, le fluocortolone, le fluocortolone hexanoate, le fluocortolone pivalate, l'hydrocortisone, l'hydrocortisone acétate, l'ibacitabine, l'ibuprofène, l'imiquimod, le kéroconazole, le kétoprofène, la lidocaïne, la métronidazole, le miconazole nitrate, le minoxidil, le niflumide acide, la penciclovir, le peroxyde benzoyle, la piroxam, la povidone iodé, la promestriène, la pyrazonibutasone, la roxithromycine, la sulfacétalmide, le triamconolone, le tazarotène, le trétinoïne et l'isotrétinoïne, le triclocarban, le vidarabine monophosphate ainsi que leurs associations.

Elles peuvent également être sélectionnées parmi les substances actives suivantes : l'agoniste  $\beta$ -3 adrénergique, l'hormone de croissance, l'oxybutinine, la buprenorphine, le pergolide, le nestorone, le 7a-méthyl-19-nortestérone, la mécamylamine, le salbutamol, le clenbutérol, la sélégiline, la buspirone, la kétotifen, la lidocaïne, le kétorolac, l'eptazocine, l'insuline, l'interféron  $\alpha$ , les prostaglandines, l'acide 5 aminolévulinique, la benzodiazépine alprozolam, le diclofenac, le fenoprofen, le flubiprofen, le kétoprofen, la méthylphénidate, la miconazole, le piroxicam, la bruprenorphine, l'alprozolam, la dexmedetomidine, la prazosin (antagoniste  $\alpha$  adrénergique), l'alprostadil, le tulobutérol (agoniste  $\beta$  adrénergique), thinyestradiol + norelgestromi, le kétorolac, la physostigmine, le

medindolol (agoniste  $\alpha$  adrénergique), la rotigotine (dopamine D2 antagoniste), la thiatolserine ainsi que leurs associations.

Elles peuvent également être sélectionnées parmi les substances actives suivantes : Esomeprazole, Melagatran (en cas de thrombose), Rosuvastatine, 5 Ezetimide, Pitavastatine (Hyperlipidémie), Mitiglinide (Diabète de type II), Cilomilast, Viozan (Asthme), Aripipazole (psychiatrie), Omapatrilat (hypertenseur), Orzel (Cancérologie), Caspofongine acétate, Voriconazole (infections), nouveaux Inhibiteurs COX tels que Etoricoxib (inflammation), Valdecoxib (Arthrites) et Parecoxib, Substance P antagoniste (Dépression), 10 Darifenacine (urologie), Eletriptan (Migraine), Alosetron, Tegaserod, Capravirine (HIV) , Finastéride (inhibiteur de la 5-alpha réductase) ainsi que leurs associations (liste non limitative).

La poudre utilisée selon l'invention peut contenir une ou plusieurs substances actives, en association entre elles.

15 Pour des applications nutraceutiques, la substance active peut être choisie parmi la liste des matières premières autorisées en tant que compléments alimentaires comme par exemple dans le groupe constitué par les vitamines, les sels minéraux, la levure de bière, etc.

20 L'agent mouillant peut être un agent mouillant conventionnellement désigné comme tel, par exemple dans la Pharmacopée européenne ou encore dans la Pharmacopée des Etats-Unis d'Amérique (USP) en vigueur ou tous autres agents mouillant de qualité pharmaceutique ou nutraceutique. Un agent mouillant contenu dans une poudre micronisée de l'invention englobe également les agents classés dans la Pharmacopée européenne ou dans la 25 Pharmacopée des Etats-Unis d'Amérique (USP) comme agents tensioactifs. En effet, selon un aspect particulier de la poudre micronisée à libération immédiate de l'invention, on utilise aussi les agents tensioactifs comme agents mouillants.

De préférence, un agent mouillant est sélectionné dans le groupe constitué par les polyols tels que le sorbitol, ou encore la glycérine, le PEG, 30 l'hexylène glycol, la triacétine, les huiles végétales hydrogénées telle que l'huile de ricin hydrogénée, les copolymères du polyoxy(éthylène)polyoxy(propylène) tel que le Lutrol® F68, les polyoxyéthylène alkyl éthers tel que le Cremophor®, ainsi que leurs mélanges (liste non limitative).

De préférence, l'agent diluant est sélectionné dans le groupe constitué 35 par le carbonate ou bicarbonate de calcium, sodium, le sucre, le mannitol, le xylitol, le sorbitol, le lactose, le maltitol, le glucose, la poudre de cellulose ou

cellulose microcristalline, l'amidon et ses dérivés, le phosphate de calcium dibasique, le phosphate de calcium tribasique, le sulfate de calcium, les dextrates, les dextrines, les excipients de dextrose, le fructose, le kaolin, le lactitol, ainsi que leurs mélanges (liste non limitative).

5 Préférentiellement, la poudre micronisée selon l'invention comprend aussi au moins un agent anti-statique.

On a en effet montré selon l'invention que l'ajout d'au moins un agent anti-statique permettait d'accroître de manière significative la capacité de la poudre micronisée selon l'invention à libérer rapidement la totalité de la ou des 10 substances actives que ladite poudre contient. L'ajout d'au moins un agent anti-statique permet d'éviter, ou à tout le moins de réduire fortement, la formation d'agrégats de poudre qui sont dus à la faible granulométrie de cette dernière. Ainsi, l'ajout d'au moins un agent anti-statique permet l'obtention d'une poudre micronisée de faible granulométrie ne comprenant pas d'agrégats entre les 15 grains, et dont les grains, bien séparés les uns des autres, permettent l'obtention d'une surface de contact maximale de la poudre avec les muqueuses, lors de son application sur ces dernières, et en conséquence une accessibilité ou biodisponibilité maximale de la ou des substances actives pour les sites ou récepteurs cibles correspondants sur les muqueuses.

20 De préférence, la poudre micronisée à libération immédiate de l'invention comprend, par rapport au poids total de la composition, de 0,01% à 10% d'un ou plusieurs agent(s) anti-statique(s).

De préférence, un agent anti-statique est sélectionné dans le groupe constitué de la silice colloïdale, du silicate de magnésium, du talc, du silicate de 25 calcium et du phosphate de calcium tribasique (liste non limitative).

La poudre utilisée selon l'invention peut également comprendre un liant sélectionné dans le groupe constitué par l'acacia, l'acide alginique, la carboxyméthylcellulose sodique, la cellulose microcristalline, les dextrines, l'éthylcellulose, la gélatine, le glucose, la gomme guar, l'hydroxypropylméthylcellulose, la méthylcellulose, l'oxyde de polyéthylène, la 30 povidone, l'amidon prégélatinisé, ainsi que leurs mélanges (liste non limitative).

La poudre utilisée selon l'invention peut également comprendre, si nécessaire, un promoteur de pénétration, préférentiellement désigné dans la présente description « promoteur d'absorption ». On entend par « promoteur d'absorption », toute molécule favorisant la diffusion d'une substance active à travers la peau ou de la muqueuse de façon réversible, et tout agent de 35

solubilisation ou agent mouillant favorisant le partage de la substance active entre le véhicule et la couche cornée de l'épiderme ou la muqueuse.

Dans les cas où le promoteur d'absorption est aussi un agent mouillant tel que défini ci-dessus, ledit promoteur d'absorption est ajouté à la composition 5 de la poudre micronisée qui comprend déjà un agent mouillant.

Le promoteur d'absorption peut être sélectionné dans le groupe constitué par les esters d'acide gras aliphatiques comme le myristate d'isopropyle, les acides gras comme l'acide oléique ; les alcools ou polyols tels que l'éthanol, le propylèneglycol et le polyéthylèneglycol ; les composants des huiles 10 essentielles et dérivés terpéniques (comme l'eugenol, le géraniol, le nérol, l'eucalyptol, le menthol) ; les tensioactifs, de préférence non ioniques, tels que le polyoxyéthylène sorbitan (ester d'acide gras), le polyoxyéthylène alkyl éther, le polyoxyéthylène dérivé de l'huile de ricin; les hydratants comme la glycérine, l'urée ; des kératolytiques comme les alpha-hydroxyacides (acide lactique, 15 acide citrique, etc.), le 23-lauryl ether, l'aprotinin, l'azone, le chlorure de benzalkonium, le chlorure de cétylpyridinium, le bromure de cétyltriméthylammonium, les cyclodextrines, le dextran sulfate, l'acide laurique, l'acide laurique, la lysophosphatidylcholine, le menthol, le méthoxysalicylate, le méthyloleate, l'acide oléique, la phosphatidylcholine, le polyoxyethylene, le 20 polysorbate 80, l'EDTA de sodium, le glycocholate de sodium, le glycodeoxycholate de sodium, le lauryl sulfate de sodium, le salycilate de sodium, le taurocholate de sodium, le taurodeoxycholate de sodium, les sulfoxides, les alkyl glycosides, ainsi que leur mélange (liste non limitative). Par ailleurs, afin d'améliorer la compliance du patient, on peut éventuellement 25 ajouter à la composition un agent édulcorant et/ou un agent aromatisant

L'agent édulcorant peut être sélectionné dans le groupe constitué par l'aspartame, les dextrates, le dextrose, le fructose, le mannitol, le saccharinate de sodium ou de calcium, le sorbitol, le sucralose, le sucre, ainsi que leurs mélanges (liste non limitative).

L'agent aromatisant peut être sélectionné dans le groupe constitué par 30 les arômes d'origine synthétiques, semi-synthétiques ou naturels. On peut citer par exemple la menthe, la menthe poivrée, le citron, la banane, la fraise, la framboise, la mandarine, l'orange, la vanille, les fruits de la passion, le caramel, ainsi que leurs mélanges.

La composition contenant la poudre utilisée selon l'invention est 35 administrée par voie mucosale. Elle peut être appliquée, par exemple, sur la

muqueuse buccale, la muqueuse nasale ou la muqueuse vaginale, et également en application sublinguale.

De manière générale, la poudre micronisée à libération immédiate de l'invention peut être utilisée avec ou dans tout dispositif permettant son application sur la surface d'une muqueuse.

De façon avantageuse, la composition comprenant la poudre utilisée selon l'invention, se présente sous une forme sèche conditionnée dans un pulvérisateur ou dans un sachet-dose à 4 soudures ou dans un sachet-dose à 3 soudures tel que le « stick pack qui est un sachet tubulaire avec une soudure longitudinale et une soudure à chaque extrémité du tube, ou dans une capsule thermoformée muni d'un opercule pelable ou encore dans tout autre conditionnement adapté à l'administration de poudre connu de l'homme du métier. Ces conditionnements permettent la délivrance aisée d'une dose précise de matière active.

Tous les procédés connus de l'homme du métier peuvent être utilisés dans le cadre de la réalisation de la poudre utilisée selon l'invention.

On peut citer comme exemple de méthode de préparation d'une poudre : la granulation, par voie humide ou par voie sèche, suivie d'une micronisation.

Ou selon un autre mode de réalisation, la substance active est micronisée puis mélangée avec les excipients sous forme de poudre, et le mélange ainsi obtenu est granulé, par granulation par voie humide ou par voie sèche, puis micronisé.

Avantageusement, pour préparer une poudre micronisée à libération immédiate selon l'invention, on mélange (i) la ou les substances actives, (ii) le ou les agent(s) mouillant(s), (iii) le ou les agent(s) diluant(s), préférentiellement (iv) le ou les agent(s) anti-statique(s) et éventuellement aussi (v) les autres excipients, tels que le ou les agent(s) liant(s) et/ou le ou les promoteur(s) d'absorption dans un dispositif du type mélangeur-granulateur-sécheur, jusqu'à homogénéisation du mélange. Puis, une solution ou suspension de mouillage est incorporée sous agitation afin d'obtenir un granulé humide, qui est ensuite séché afin d'évaporer le solvant de granulation.

La poudre est ensuite micronisée, après calibrage.

Pour la micronisation, on utilise de préférence la méthode conventionnelle à jet d'air, par exemple en utilisant un appareil de micronisation à jet d'air du type ALPINE ou JET MILL, selon les recommandations du fabricant.

Les paramètres préférés pour une micronisation sur un appareil microniseur GALETTE Alpine 200AS sont les suivants :

- Injecteur : 7 à 8 bars ;
- Couronne : 4 à 6 Bars ; et
- Vitesse : 25 kg/h.

Dans un essai particulier réalisé par le demandeur, la poudre avant micronisation avait une taille moyenne de grains (granulométrie) d'environ 160 µm. A près micronisation, la poudre micronisée à libération immédiate obtenue possédait une granulométrie de 2,3 µm.

La substance active seule ou bien le mélange final d'ingrédients peuvent être micronisés.

L'invention est en outre illustrée, sans pour autant être limitée, la figure et les exemples suivants.

La Figure 1 illustre le profil de distribution de taille des grains de la poudre micronisée à libération immédiate de l'invention préparée à l'Exemple 2, avant et après micronisation.

- En abscisse : Taille des particules, exprimée en µm ;
- En ordonnées : Volume, exprimé en pourcentage.

La Figure 2 illustre le profil de distribution de taille des grains de la poudre micronisée à libération immédiate de l'invention préparée à l'Exemple 3, avant et après micronisation.

- En abscisse : Taille des particules, exprimée en µm ;
- En ordonnées : Volume, exprimé en pourcentage.

#### **EXEMPLE 1 : POUDRES A UTILISER SELON L'INVENTION**

On prépare quatre poudres présentant chacune la composition pondérale suivante :

**Tableau 1**

Composition	Quantité en %
Phloroglucinol	10
Sorbitol	89
Propylène glycol	1

**Tableau 2**

Composition	Quantité en %
Testostérone	10
Sorbitol	88
Crémophor RH40	2

5

**Tableau 3**

Composition	Quantité en %
Dihydrotestostérone	5
Xylitol	90
Glycérol	3
Tween 80	2

10

**Tableau 4**

Composition	Quantité en %
Molsidomine	10
Xylitol	83
Propylène glycol	5
Montanox 80	2

Les différents composants pulvérulents à l'exception de l'agent anti-15 statique sont mélangés dans un mélangeur-granulateur de type mélangeur-granulateur-sécheur sous vide ROTOLAB ZANCHETTA® ou équivalent jusqu'à homogénéisation du mélange. Ensuite, une solution ou suspension de mouillage comprenant le ou les composant(s) liquide(s) est incorporée sous agitation afin d'obtenir un granulé humide.

20 Ce granulé est ensuite séché dans des conditions adaptées afin d'évaporer le solvant de granulation. Ce granulé est ensuite séché et calibré

puis micronisé à l'aide d'un appareil de micronisation à jet d'air de type ALPINE ou JETMIL (ou équivalent).

**EXEMPLE 2 : POUDRE A LIBERATION IMMEDIATE SELON L'INVENTION**

5 On prépare une poudre présentant la composition pondérale suivante :

**Tableau 5**

Composition	Quantité en %
Apomorphine	10
Sorbitol	89,01
Propylène glycol	0,90
Silice colloïdale	0,09

**Procédé de fabrication :**

10 Les différents composants pulvérulents à l'exception de l'agent anti-statique sont mélangés dans un mélangeur-granulateur de type mélangeur-granulateur-sécheur sous vide ROTOLAB ZANCHETTA ou équivalent jusqu'à homogénéisation du mélange. Ensuite, une solution ou suspension de mouillage comprenant le ou les composant(s) liquide(s) est incorporée sous agitation afin d'obtenir un granulé humide.

15 Ce granulé est ensuite séché dans des conditions adaptées afin d'évaporer le solvant de granulation, calibré, puis micronisé à l'aide d'un appareil de micronisation à jet d'air de type GALETTE ALPINE 200AS ou JETMIL (ou équivalent)

Paramètre de micronisation :

20 Injecteur : 8Bars, Couronne : 6Bars, Vitesse : 25Kg/h.

Afin de réduire les phénomènes d'agglomération dus à la faible granulométrie de la poudre micronisée, un agent anti-statique (silice colloïdale) préalablement tamisé est ajouté par mélange progressif dans un mélangeur Turbula.

25 **Contrôles sur granulé avant micronisation**

-Granulométrie : réalisée à l'aide d'un granulomètre laser Malvern Mastersizer 2000 équipé d'un vibreur Sirocco 2000

Paramètres : Pression=2bars ; Vibration=80%

30 Résultat : granulométrie moyenne=157,98µm

-Aptitude à l'écoulement : selon test Pharmacopée européenne 4.2 ; 2.9.16

Ecoulement

masse échantillon=100g, Temps d'écoulement =  $\infty$

5 -Volume apparent : selon test Pharmacopée Européenne 4.2 ; 2.9.15

masse échantillon=100g

Volume apparent à V0=166 mL

Volume apparent à V10= 156 mL

Volume apparent à V500= 148 mL

10 V10-V500= 6 mL

-Mesure du taux d'humidité relative : réalisé à l'aide d'un analyseur d'humidité

MA 30 Sartorius

Paramètres : masse de l'échantillon=2g, Température=75°C, Temps de

15 dessiccation=automatique

Résultat : Humidité relative= 1,41%

### Contrôle sur poudre micronisée finale

20

-Granulométrie : réalisée à l'aide d'un granulomètre laser Malvern Mastersizer

2000 équipé d'un vibreur Sirocco 2000

Paramètres : Pression=3bars ; Vibration=70%

Résultat : granulométrie moyenne=2,349 $\mu$ m

25

-Aptitude à l'écoulement : selon test Pharmacopée européenne 4.2 ; 2.9.16

Ecoulement

masse échantillon=100g, Temps d'écoulement =  $\infty$

30 -Volume apparent : selon test Pharmacopée européenne 4.2 ; 2.9.15

masse échantillon=50g

Volume apparent à V0=178 mL

Volume apparent à V10= 170 mL

Volume apparent à V500= 164 mL

35 V10-V500= 8 mL

-Mesure du taux d'humidité relative : réalisée à l'aide d'un analyseur d'humidité MA 30 Sartorius

Paramètres : masse de l'échantillon=3g environ, Température=75°C, Temps de dessiccation = automatique, nombre d'essai = 3

5 Résultat : Humidité relative moyenne = 1,08%

-Cinétique de dissolution in vitro

Conditions opératoires : 1g de poudre micronisée sont dissous à 37°C dans 10g de milieu, sous agitation magnétique à 500 RPM

10

Tableau 6

Milieu	Temps (s)
Tampon phosphate pH 4,5	4,63
Tampon phosphate pH 8	8,36
Tampon phosphate pH 7,4	5,87
Salive artificielle	2,72

15

Le profil de distribution de taille des grains de la poudre selon l'Exemple 2, avant et après micronisation, est illustré sur la Figure 1.

20 EXEMPLE 3 : POUDRE A LIBERATION IMMEDIATE SELON L'INVENTION

On prépare une poudre présentant la composition pondérale suivante :

25

Tableau 7

Composition	Quantité en %
Testostérone	10

Dextran	87,91
Glycérol	1,99
Silice colloïdale	0,1

**Procédé de fabrication :**

Les différents composants pulvérulant à l'exception de l'agent anti-statique sont  
5 mélangés dans un mélangeur-granulateur de type mélangeur-granulateur-sécheur Lit. d'air fluidisé équipé d'une buse top spray ou équivalent jusqu'à homogénéisation du mélange. Ensuite, une solution ou suspension de mouillage comprenant le ou les composant(s) liquide(s) est pulvérisée à l'aide d'une buse de pulvérisation, sur le produit en mouvement afin simultanément  
10 de répartir la solution de façon homogène et de le sécher pour évaporer le solvant de granulation.

15 Ce granulé est calibré, puis micronisé à l'aide d'un appareil de micronisation à jet d'air de type GALETTE ALPINE 200AS ou JETMIL (ou équivalent). Les paramètres de réglage sont identiques à ceux décrits dans l'exemple I.

Afin de réduire les phénomènes d'agglomération dus à la faible granulométrie de la poudre micronisée, un agent anti-statique (silice colloïdale) préalablement tamisé est ajouté par mélange progressif dans un mélangeur Turbula.

20 **Contrôles sur poudre micronisée finale**

-Cinétique de dissolution in vitro

Conditions opératoires : 1g de poudre micronisée sont dissous à 37°C dans 10g de milieu, sous agitation magnétique à 500 RPM

25

**Tableau 8**

Milieu	Temps (s)
Tampon phosphate pH 4,5	8,9
Tampon phosphate pH 8	7,23
Tampon phosphate pH 7,4	7,74

Salive artificielle	6,78
---------------------	------

Le profil de distribution de taille des grains de la poudre selon l'Exemple 3, avant et après micronisation, est illustré sur la Figure 2.

5

**Exemple 4 : POUDRE A LIBERATION IMMEDIATE SELON L'INVENTION**

On prépare une poudre présentant la composition pondérale suivante :

**Tableau 9**

10

Composition	Quantité en %
Dihydrotestostérone	5
Mannitol	90
Propylène glycol	3
	2

**Procédé de fabrication :**

Selon exemple 2.

15

**Contrôles sur poudre micronisée finale**

-Cinétique de dissolution in vitro

Conditions opératoires : 1g de poudre micronisée sont dissous à 37°C dans 10g de milieu, sous agitation magnétique à 500 RPM

20

**Tableau 10**

Milieu	Temps (s)
Tampon phosphate pH 4,5	6,28
Tampon phosphate pH 8	7,71
Tampon phosphate pH 7,4	6,14
Salive artificielle	4,97

## REVENDICATIONS

1. Poudre micronisée pharmaceutique ou nutraceutique à libération immédiate ayant une granulométrie d'au plus 100 µm, et comprenant la combinaison d'au moins une substance active, au moins un agent mouillant et au moins un agent diluant.
- 5 2. Poudre selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle possède une granulométrie d'au plus 50 µm.
- 10 3. Poudre selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle possède une granulométrie d'au plus 10 µm.
4. Poudre selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce qu'elle permet la dissolution de la ou des substances actives en moins de 30 secondes, lorsqu'elle est administrée par voie mucosale.
- 15 5. Poudre selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que la substance active est sous forme micronisée.
6. Poudre selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que la substance active est sélectionnée dans le groupe constitué par l'acétate de cyprotérone, l'acétate de norethistérone, la progestérone, le 3-kéto-désogestrel, le norgestimate, le lévonorgestrel, le désogestrel, le gestodène, les estrogènes naturels tels que l'estradiol ou ses dérivés, les estrogènes synthétiques tels que l'éthinyloestradiol, la  $\Delta$ -4-androstènedione, la testostérone, la dihydrotestostérone ou androstanolone, la DHEA, la trinitrine, le fentanyl, la nitroglycérine, la nicotine (nicotine S(-)), la scopolamine, la clonidine, l'isosorbide dinitrate, l'alclométhasone dipropionate, le phloroglucinol, la molsidomine, l'acétazolamide, l'acyclovir, l'adapalène, l'alclométhasone dipropionate, l'amcinonide, l'améline, le bamethan sulfate + escine, la bétaméthasone valérate, la bétaméthasone dipropionate, le bufexamac, la caféine, le calcipotriol monohydrate, le cetrizonium bromure, le 30 clobétasol propionate, le crilanomère, la désonide, le dexpanthénol, le diclofénac, le diflucortolone, la valérate, le difluprednate, la diphenhydramine chlorhydrate, l'econazole nitrate, l'erythromicine, le flumétasone pivalate, le fluocinolone acétonide, la fluocinodine, le fluocortolone, le fluocortolone hexanoate, le fluocortolone pivalate, l'hydrocortisone, l'hydrocortisone acétate, l'ibacitabine, l'ibuprofène, l'imiquimod, le kéroconazole, le kétoprofène, la 35 lidocaine, la métronidazole, le miconazole nitrate, le minoxidil, le niflumide

acide, la penciclovir, le peroxyde benzoyle, la piroxam, la povidone iodé, la promestriène, la pyrazonibutasone, la roxithromycine, la sulfacétalmide, le triamconolone, le tazarotène, le trétinoïne et l'isotrétinoïne, le triclocarban, le vidarabine monophosphate, l'agoniste  $\beta$ -3 adrénergique, l'hormone de croissance, l'oxybutinine, la buprenorphine, le pergolide, le nestorone, le 7a-méthyl-19-nortestérone, la mécamylamine, le salbutamol, le clenbutérol, la sélégiline, la buspirone, la kétotifén, la lidocaïne, le kétorolac, l'eptazocine, l'insuline, l'interféron  $\alpha$ , les prostaglandines, l'acide 5 aminolévulinique, la benzodiazépine alprozolam, le diclofenac, le fenoprofen, le flubiprofen, le kétoprofen, la méthylphénidate, la miconazole, le piroxicam, la bruprenorphine, l'alprozolam, la dexmedetomidine, la prazosin (antagoniste  $\alpha$  adrénergique), l'alprostadil, le tulobutérol (agoniste  $\beta$  adrénergique), thinyestradiol + noreigestromi, le kétorolac, la physostigmine, le medindolol (agoniste  $\alpha$  adrénergique), la rotigotine (dopamine D2 antagoniste), la thiatolserine, Esomeprazole, Melagatran (en cas de thrombose), Rosuvastatine, Ezetimide, Pitavastatine (Hyperlipidémie), Mitiglinide (Diabète de type II), Cilomilast, Viozan (Asthme), Aripipazole (psychiatrie), Omapatrilat (hypertenseur), Orzel (Cancérologie), Caspofongine acétate, Voriconazole (infections), nouveaux Inhibiteurs COX tels que Etoricoxib (inflammation), Valdecoxib (Arthrites) et Parecoxib, Substance P antagoniste (Dépression), Darifenacine (urologie), Eletriptan (Migraine), Alosetron, Tegaserod, Capravirine (HIV) , Finastéride (inhibiteur de la 5-alpha réductase), ainsi que leurs associations.

7. Poudre selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que la (les) substance(s) active(s) est (sont) sélectionnée(s) dans le groupe constitué par les vitamines, les sels minéraux, la levure de bière.

8. Poudre selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que l'agent mouillant est sélectionné parmi les polyols tels que le sorbitol, ou encore la glycérine, le PEG, l'hexylène glycol, la triacétine, les huiles végétales hydrogénées telle que l'huile de ricin hydrogénée, les copolymères du polyoxy(éthylène)polyoxy(propylène) tel que le Lutrol® F68, les polyoxyéthylène alkyl éthers tel que le Cremophor®, ainsi que leurs mélanges.

9. Utilisation d'une poudre selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisée en ce que l'agent diluant est sélectionné dans le groupe constitué par le carbonate ou bicarbonate de calcium, sodium, le sucre, le mannitol, le xylitol, le sorbitol, le lactose, le maltitol, le glucose, la

poudre de cellulose ou cellulose microcristalline, l'amidon et ses dérivés, le phosphate de calcium dibasique, le phosphate de calcium tribasique, le sulfate de calcium, les dextrates, les dextrines, les excipients de dextrose, le fructose, le kaolin, le lactitol, ainsi que leurs mélanges.

5 10. Poudre selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre un agent anti-statique.

11. Poudre selon la revendication 10, caractérisée en ce que l'agent anti-statique est sélectionné dans le groupe constitué de la silice colloïdale, le silicate de magnésium, le talc, le silicate de calcium et le phosphate de calcium tribasique, ainsi que leur mélanges.

15 12. Poudre selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre un agent liant pouvant être sélectionné dans le groupe constitué par l'acacia, l'acide alginique, la carboxyméthylcellulose sodique, la cellulose microcristalline, les dextrines, l'éthylcellulose, la gélatine, le glucose, la gomme guar, l'hydroxypropylméthylcellulose, la méthylcellulose, l'oxyde de polyéthylène, la povidone, l'amidon prégélatinisé, ainsi que leurs mélanges.

20 13. Poudre selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre un promoteur d'absorption sélectionné dans le groupe constitué par les esters d'acide gras aliphatiques comme le myristate d'isopropyle, les acides gras comme l'acide oléique ; les alcools ou polyols tels que l'éthanol, le propyléneglycol et le polyéthyléneglycol ; les composants des huiles essentielles et dérivés terpéniques (comme l'eugenol, le géranol, le nérol, l'eucalyptol, le menthol) ; les tensioactifs, de 25 préférence non ioniques, tels que le polyoxyéthylène sorbitan (ester d'acide gras), le polyoxyéthylène alkyl éther, le polyoxyéthylène dérivé de l'huile de ricin ; les hydratants comme la glycérine, l'urée ; des kératolytiques comme les alpha-hydroxyacides (acide lactique, acide citrique, etc.), le 23-lauryl ether, l'aprotinin, l'azone, le chlorure de benzalkonium, le chlorure de cétylpyridinium, 30 le bromure de cétyltriméthylammonium, les cyclodextrines, le dextran sulfate, l'acide laurique, l'acide laurique, la lysophosphatidylcholine, le menthol, le méthoxysalicylate, le méthyloleate, l'acide oléique, la phosphatidylcholine, le polyoxyethylene, le polysorbate 80, l'EDTA de sodium, le glycocholate de sodium, le glycodeoxycholate de sodium, le lauryl sulfate de sodium, le 35 salycilate de sodium, le taurocholate de sodium, le taurodeoxycholate de sodium, les sulfoxides, les alkyl glycosides, ainsi que leur mélange

14. Poudre selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre un agent édulcorant et/ou un agent aromatisant.

15. Poudre selon la revendication 14, caractérisée en ce que l'agent édulcorant est sélectionné dans le groupe constitué par l'aspartame, les dextrates, le dextrose, le fructose, le mannitol, le saccharinate de sodium ou de calcium, le sorbitol, le sucralose, le sucre, ainsi que leurs mélanges.

16. Poudre selon la revendication 14, caractérisée en ce que l'agent aromatisant est sélectionné dans le groupe constitué par les arômes 10 d'origine synthétiques, semi-synthétiques ou naturels. On peut citer par exemple la menthe, la menthe poivrée, le citron, la banane, la fraise, la framboise, la mandarine, l'orange, la vanille, les fruits de la passion, le caramel, ainsi que leurs mélanges.

17. Poudre selon l'une quelconque des revendications 1 à 16, caractérisée en ce qu'elle se présente sous une forme adaptée à son application sur la muqueuse buccale, la muqueuse nasale ou la muqueuse 15 vaginale.

18. Poudre selon l'une des revendications 1 à 14, caractérisée en ce qu'elle se présente sous une forme adaptée à son application sur la muqueuse buccale par voie sublinguale.

19. Poudre selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, caractérisée en ce qu'elle se présente sous une forme pulvérisable.

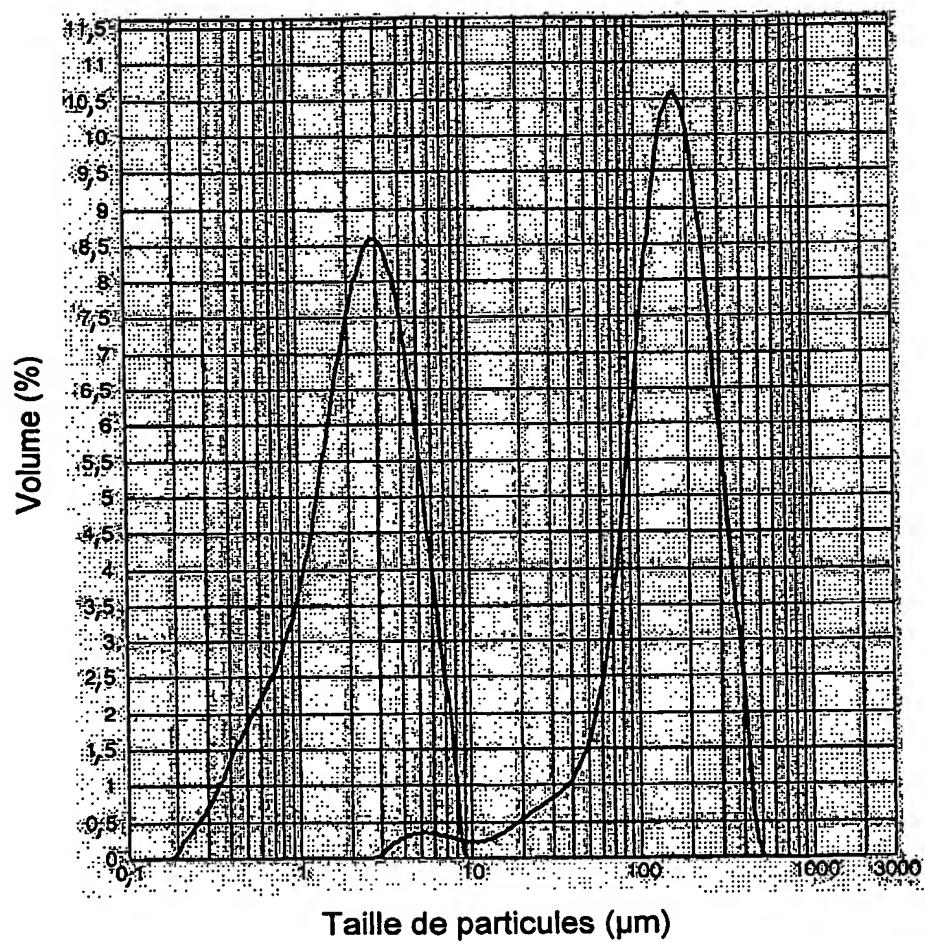
20. Poudre selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, caractérisée en ce qu'elle se présente conditionnée dans un sachet-dose.

21. Poudre selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, caractérisée en ce qu'elle se présente conditionnée dans une capsule 25 thermoformée muni d'un opercule pelable.

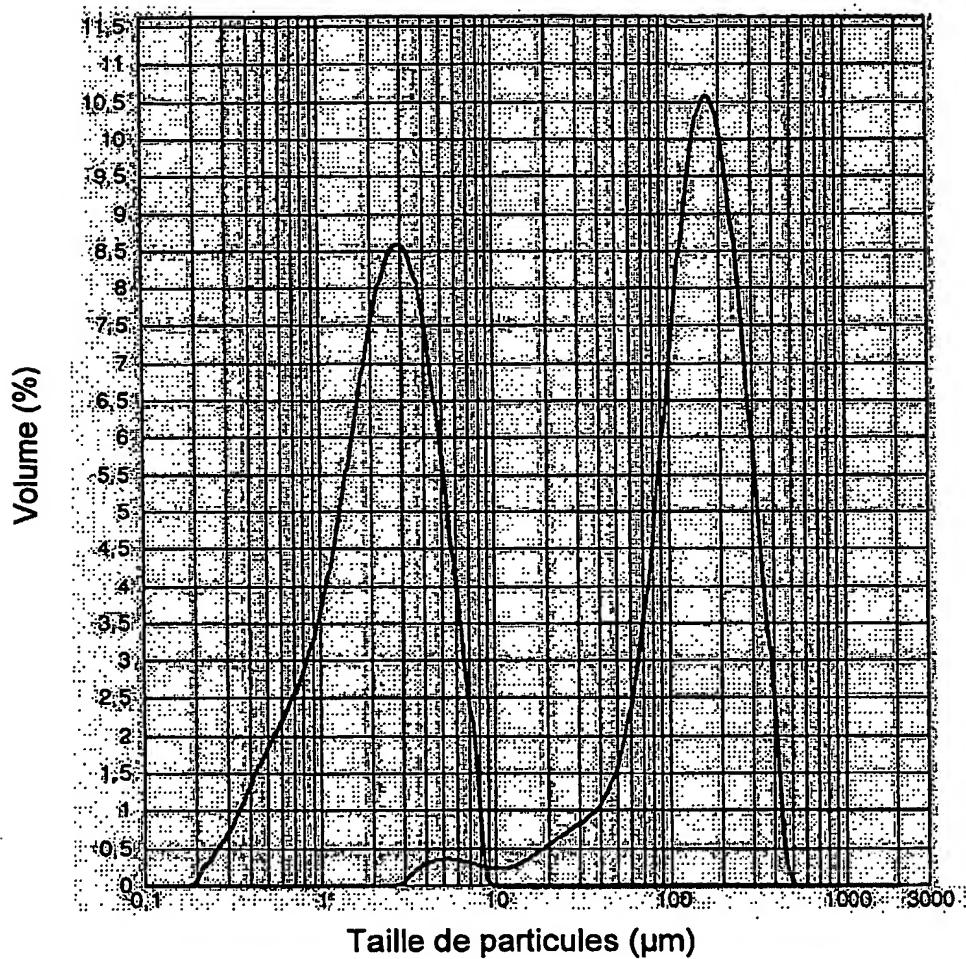
22. Poudre selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, caractérisée en ce qu'elle se présente dans un conditionnement adapté à 30 l'administration de poudre connu de l'homme du métier.

23. Utilisation d'une poudre selon l'une des revendications 1 à 20, pour la fabrication d'une composition pharmaceutique ou nutraceutique à libération immédiate.

1/2

**FIGURE 1**

2/2

**FIGURE 2**

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern - I Application No

PCT/FR 02/04575

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
 IPC 7 A61K9/00 A61K47/10 A61K47/26

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 073 374 A (J.A. MCCARTY) 17 December 1991 (1991-12-17)  claims column 2, line 13 - line 48 column 1, line 23 - line 34 ---  US 5 157 030 A (A. GALAT) 20 October 1992 (1992-10-20)  claims examples ---	1,6,8,9, 12,13, 17,18,23
X		1,4,5,8, 9,12,13, 17,19, 22,23

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

## ° Special categories of cited documents :

- °A° document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- °E° earlier document but published on or after the international filing date
- °L° document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- °O° document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- °P° document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

°T° later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

°X° document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

°Y° document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

°&° document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the International search report

16 April 2003

28/04/2003

## Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Scarpioni, U

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internal	Application No
PCT/FR 02/94575	

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 24019 A (ORBON) 20 May 1999 (1999-05-20) claims page 4, line 4 - line 10 example 3 ---	1,6,8,9, 13,22,23
X	WO 99 51239 A (DU PONT) 14 October 1999 (1999-10-14)  claims 1-5,15-17 page 5, line 3 -page 6, line 14 page 6, line 36 -page 7, line 15 page 9, line 31 -page 10, line 25 examples page 11, line 5 - line 9 page 2, line 31 - line 33 ---	1,4, 8-13,19, 21-23
A	US 5 320 848 A (R.P. GEYER ET AL.) 14 June 1994 (1994-06-14) claims column 4, line 34 - line 35 examples column 5, line 3 - line 68 ---	1-23
A	EP 0 358 951 A (BASF) 21 March 1990 (1990-03-21) claims column 2, line 35 - line 40 ---	1-23
A	US 5 068 467 A (Y. KUNIMI ET AL.) 26 November 1991 (1991-11-26) claims ---	1-23
A	EP 0 266 113 A (AMERICAN HOME PRODUCTS) 4 May 1988 (1988-05-04) claims examples ---	1-23
A	WO 01 03672 A (PROGRAPHARM) 18 January 2001 (2001-01-18) claims examples -----	1-23

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internat. Application No

PCT/FR 02/04575

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 5073374	A 17-12-1991	AU 631584 B2 AU 4665489 A CA 2004033 A1 DK 92991 A EP 0371466 A1 EP 0446298 A1 JP 4502318 T NO 912001 A NZ 231570 A WO 9006136 A1 US 5112616 A ZA 8909070 A		03-12-1992 26-06-1990 31-05-1990 16-05-1991 06-06-1990 18-09-1991 23-04-1992 24-05-1991 25-06-1991 14-06-1990 12-05-1992 29-08-1990
US 5157030	A 20-10-1992	NONE		
WO 9924019	A 20-05-1999	AU 1307399 A CN 1244794 T EP 0966271 A1 JP 2001507722 T WO 9924019 A1		31-05-1999 16-02-2000 29-12-1999 12-06-2001 20-05-1999
WO 9951239	A 14-10-1999	AT 223719 T AU 3463799 A BR 9908810 A CA 2321523 A1 CN 1296412 T DE 69902893 D1 DK 1067936 T3 EE 200000589 A EP 1067936 A1 ES 2181417 T3 HU 0101517 A2 JP 2002510634 T NO 20005043 A NZ 507566 A PL 343421 A1 PT 1067936 T SK 14612000 A3 WO 9951239 A1 US 6238695 B1 US 2001012518 A1		15-09-2002 25-10-1999 19-12-2000 14-10-1999 23-05-2001 17-10-2002 17-02-2003 15-04-2002 17-01-2001 16-02-2003 28-11-2001 09-04-2002 06-10-2000 26-11-2002 13-08-2001 31-12-2002 10-07-2001 14-10-1999 29-05-2001 09-08-2001
US 5320848	A 14-06-1994	US 5380535 A AU 653423 B2 AU 2146792 A CA 2103443 A1 EP 0587744 A1 JP 2948317 B2 JP 6511478 T WO 9221328 A1		10-01-1995 29-09-1994 08-01-1993 29-11-1992 23-03-1994 13-09-1999 22-12-1994 10-12-1992
EP 358951	A 21-03-1990	DE 3827362 A1 AT 75941 T DE 58901404 D1 EP 0358951 A1 JP 2243630 A US 4950654 A		15-02-1990 15-05-1992 17-06-1992 21-03-1990 27-09-1990 21-08-1990

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internal Application No

PCT/FR 01/04575

Patent document cited in search report	Publication date		Patent family member(s)	Publication date
US 5068467	A 26-11-1991	JP	1213245 A	28-08-1989
		JP	1828511 C	15-03-1994
		JP	5036424 B	31-05-1993
		AU	2983789 A	24-08-1989
		CA	1333071 A1	15-11-1994
		CN	1035510 A , B	13-09-1989
		DE	68902657 D1	08-10-1992
		DE	68902657 T2	28-01-1993
		EP	0330352 A1	30-08-1989
		KR	9305255 B1	17-06-1993
EP 266113	A 04-05-1988	US	4760093 A	26-07-1988
		AT	63464 T	15-06-1991
		AU	594203 B2	01-03-1990
		AU	7950987 A	28-04-1988
		CA	1290251 A1	08-10-1991
		DE	3770116 D1	20-06-1991
		EP	0266113 A1	04-05-1988
		ES	2032450 T3	16-02-1993
		GR	3002108 T3	30-12-1992
		IE	61952 B1	30-11-1994
		JP	2542400 B2	09-10-1996
		JP	63112513 A	17-05-1988
		KR	9513751 B1	15-11-1995
WO 0103672	A 18-01-2001	FR	2795962 A1	12-01-2001
		AU	5993600 A	30-01-2001
		BG	106398 A	30-09-2002
		BR	0012250 A	26-03-2002
		CN	1373658 T	09-10-2002
		CZ	20020018 A3	17-04-2002
		EP	1194125 A1	10-04-2002
		WO	0103672 A1	18-01-2001
		HU	0202062 A2	28-12-2002
		JP	2003504324 T	04-02-2003
		NO	20016308 A	21-12-2001
		SK	19392001 A3	04-04-2002
		TR	200200013 T2	21-06-2002
		US	2002098227 A1	25-07-2002

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR 02/04575

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 7 A61K9/00 A61K47/10 A61K47/26

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US 5 073 374 A (J.A. MCCARTY) 17 décembre 1991 (1991-12-17)  revendications colonne 2, ligne 13 - ligne 48 colonne 1, ligne 23 - ligne 34 ---	1, 6, 8, 9, 12, 13, 17, 18, 23
X	US 5 157 030 A (A. GALAT) 20 octobre 1992 (1992-10-20)  revendications exemples --- -/-	1, 4, 5, 8, 9, 12, 13, 17, 19, 22, 23

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

### \* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- \*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \*&\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

16 avril 2003

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

28/04/2003

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Scarpone, U

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR 02/04575

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 99 24019 A (ORBON) 20 mai 1999 (1999-05-20) revendications page 4, ligne 4 - ligne 10 exemple 3 ---	1, 6, 8, 9, 13, 22, 23
X	WO 99 51239 A (DU PONT) 14 octobre 1999 (1999-10-14) revendications 1-5, 15-17 page 5, ligne 3 -page 6, ligne 14 page 6, ligne 36 -page 7, ligne 15 page 9, ligne 31 -page 10, ligne 25 exemples page 11, ligne 5 - ligne 9 page 2, ligne 31 - ligne 33 ---	1, 4, 8-13, 19, 21-23
A	US 5 320 848 A (R.P. GEYER ET AL.) 14 juin 1994 (1994-06-14) revendications colonne 4, ligne 34 - ligne 35 exemples colonne 5, ligne 3 - ligne 68 ---	1-23
A	EP 0 358 951 A (BASF) 21 mars 1990 (1990-03-21) revendications colonne 2, ligne 35 - ligne 40 ---	1-23
A	US 5 068 467 A (Y. KUNIMI ET AL.) 26 novembre 1991 (1991-11-26) revendications ---	1-23
A	EP 0 266 113 A (AMERICAN HOME PRODUCTS) 4 mai 1988 (1988-05-04) revendications exemples ---	1-23
A	WO 01 03672 A (PROGRAPHARM) 18 janvier 2001 (2001-01-18) revendications exemples -----	1-23

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux noms de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 02194575

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
US 5073374	A	17-12-1991	AU	631584 B2	03-12-1992
			AU	4665489 A	26-06-1990
			CA	2004033 A1	31-05-1990
			DK	92991 A	16-05-1991
			EP	0371466 A1	06-06-1990
			EP	0446298 A1	18-09-1991
			JP	4502318 T	23-04-1992
			NO	912001 A	24-05-1991
			NZ	231570 A	25-06-1991
			WO	9006136 A1	14-06-1990
			US	5112616 A	12-05-1992
			ZA	8909070 A	29-08-1990
US 5157030	A	20-10-1992	AUCUN		
WO 9924019	A	20-05-1999	AU	1307399 A	31-05-1999
			CN	1244794 T	16-02-2000
			EP	0966271 A1	29-12-1999
			JP	2001507722 T	12-06-2001
			WO	9924019 A1	20-05-1999
WO 9951239	A	14-10-1999	AT	223719 T	15-09-2002
			AU	3463799 A	25-10-1999
			BR	9908810 A	19-12-2000
			CA	2321523 A1	14-10-1999
			CN	1296412 T	23-05-2001
			DE	69902893 D1	17-10-2002
			DK	1067936 T3	17-02-2003
			EE	200000589 A	15-04-2002
			EP	1067936 A1	17-01-2001
			ES	2181417 T3	16-02-2003
			HU	0101517 A2	28-11-2001
			JP	2002510634 T	09-04-2002
			NO	20005043 A	06-10-2000
			NZ	507566 A	26-11-2002
			PL	343421 A1	13-08-2001
			PT	1067936 T	31-12-2002
			SK	14612000 A3	10-07-2001
			WO	9951239 A1	14-10-1999
			US	6238695 B1	29-05-2001
			US	2001012518 A1	09-08-2001
US 5320848	A	14-06-1994	US	5380535 A	10-01-1995
			AU	653423 B2	29-09-1994
			AU	2146792 A	08-01-1993
			CA	2103443 A1	29-11-1992
			EP	0587744 A1	23-03-1994
			JP	2948317 B2	13-09-1999
			JP	6511478 T	22-12-1994
			WO	9221328 A1	10-12-1992
EP 358951	A	21-03-1990	DE	3827362 A1	15-02-1990
			AT	75941 T	15-05-1992
			DE	58901404 D1	17-06-1992
			EP	0358951 A1	21-03-1990
			JP	2243630 A	27-09-1990
			US	4950654 A	21-08-1990

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 05/04575

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 5068467	A	26-11-1991	JP 1213245 A JP 1828511 C JP 5036424 B AU 2983789 A CA 1333071 A1 CN 1035510 A ,B DE 68902657 D1 DE 68902657 T2 EP 0330352 A1 KR 9305255 B1	28-08-1989 15-03-1994 31-05-1993 24-08-1989 15-11-1994 13-09-1989 08-10-1992 28-01-1993 30-08-1989 17-06-1993
EP 266113	A	04-05-1988	US 4760093 A AT 63464 T AU 594203 B2 AU 7950987 A CA 1290251 A1 DE 3770116 D1 EP 0266113 A1 ES 2032450 T3 GR 3002108 T3 IE 61952 B1 JP 2542400 B2 JP 63112513 A KR 9513751 B1	26-07-1988 15-06-1991 01-03-1990 28-04-1988 08-10-1991 20-06-1991 04-05-1988 16-02-1993 30-12-1992 30-11-1994 09-10-1996 17-05-1988 15-11-1995
WO 0103672	A	18-01-2001	FR 2795962 A1 AU 5993600 A BG 106398 A BR 0012250 A CN 1373658 T CZ 20020018 A3 EP 1194125 A1 WO 0103672 A1 HU 0202062 A2 JP 2003504324 T NO 20016308 A SK 19392001 A3 TR 200200013 T2 US 2002098227 A1	12-01-2001 30-01-2001 30-09-2002 26-03-2002 09-10-2002 17-04-2002 10-04-2002 18-01-2001 28-12-2002 04-02-2003 21-12-2001 04-04-2002 21-06-2002 25-07-2002